FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année —— # THÈSE N° ——

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 7 *Avril* 1892, *à* 1 *heure*

PAR

ANTOINE AZALBERT

Né à Citou (Aude), le 12 Novembre 1866,

Ancien interne de l'hôpital civil de Constantine,

Ancien interne de la Maison Nationale de Charenton. (Concours-avril 1890.)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE A FRIGORE

Président : M. LABOULBÈNE, *professeur.*

Juges : MM. JACCOUD, *professeur.*
QUINQUAUD, GILBERT, *agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A. DAVY, Successeur de A. Parent

52, RUE MADAME, 52

1891

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DIEULAFOY. DEBOVE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	TILLAUX.
Pharmacologie	POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale	HAYEM.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBÈNE.
Pathologie comparée et expérimentale	STRAUS.
Cliniques médicales	G. SÉE POTAIN. JACCOUD. PETER.
Maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	BALL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux	CHARCOT.
Cliniques chirurgicales	VERNEUIL. LE FORT. DUPLAY. LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Cliniques d'accouchements	TARNIER. PINARD.

Professeurs honoraires.

MM. SAPPEY, HARDY, PAJOT.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
BALLET	FAUCONNIER	NÉLATON	RIBEMONT
BAR	GILBERT	NETTER	DESSAIGNES
BLANCHARD	GLEY	POIRIER, chef des travaux anatomiques.	PICARD
BRISSAUD	HANOT	QUENU	ROBIN (Albert)
BRUN	HUTINEL	QUINQUAUD	SCHWARTZ
CAMPENON	JALAGUIER	RETTERER	SEGOND
CHANTEMESSE	KIRMISSON	REYNIER	TUFFIER
CHAUFFARD	LETULLE		VILLEJEAN
DEJERINE	MARIE		WEISS
	MAYGRIER		

Secrétaire de la Faculté : M. C. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme impropres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON FRÈRE

A MA SOEUR

A MES ONCLES ET A MES TANTES :

ANTOINE ALBERT, LOUIS BONHOMME
Vve FARGUES

A MON COUSIN ET A MA COUSINE :

SYLVAIN BONHOMME

A MES COUSINS ET A MES COUSINES :

ANTOINE BONHOMME, EMILE ALBERT, MARC DALBO
ANTOINE ET JEAN FARGUES, PIERRE MOLINIER

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LABOULBÈNE

Professeur à la Faculté de médecine de Paris
Membre de l'Académie de médecine
Médecin des hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur

DE

L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE

A FRIGORE

INTRODUCTION

Pendant notre année de service militaire, nous avons eu l'occasion d'observer, à l'hôpital militaire du Val-de-Grâce, dans le service de M. le professeur du Cazal, un malade qui nous a vivement intéressé. C'est un garde républicain, qui entre en traitement à l'hôpital et qui nous raconte ceci : depuis l'hiver dernier, chaque fois qu'il s'expose à un froid assez vif, il est pris de malaise, il a des frissons, de la fièvre, et il rend, ce jour-là, des urines rouges. A ce simple récit, M. le professeur du Cazal diagnostique l'hémoglobinurie paroxystique à frigore. I nous déclare qu'il va provoquer l'accès, en faisant descendre le malade, le matin, dans la cour, par un temps froid : ce qui eut lieu, en effet. Le malade eut un accès,

après s'être promené quelque temps dans le jardin de l'hôpital. Cette maladie bizarre nous intéressa vivement ; nous avons étudié attentivement ce malade, nous avons pris soigneusement son observation, et, sur les conseils de M. du Cazal, nous avons décidé de faire sur ce sujet, plein d'intérêt, notre thèse inaugurale, que nous avons l'honneur de vous présenter.

Tout d'abord, nous avons fait l'historique de la question, en parlant sommairement des travaux faits à l'étranger, mais en insistant plus longuement sur les auteurs français qui se sont occupés de la question. Nous avons ensuite passé rapidement sur l'étiologie, sur la description et les symptômes, sur l'anatomie pathologique, pour nous arrêter plus longtemps sur la pathogénie, et nous avons terminé par les conclusions que nous avons cru pouvoir tirer de ce modeste travail, après avoir dit quelques mots du diagnostic, du pronostic et du traitement de cette maladie.

Arrivé à la fin de mes études, il est de mon devoir de remercier bien vivement tous ceux qui m'ont aidé à les mener à bonne fin.

Que M. le professeur du Cazal daigne accepter nos remercîments pour les utiles leçons qu'ils nous a données pendant que nous étions dans son service, et pour les précieux conseils qui nous ont permis de bien diriger notre travail.

Que mes Maîtres de Montpellier, que mes Maîtres de Paris, reçoivent l'expression de ma vive gratitude.

Je remercie mes Maîtres de l'hôpital civil de Constantine, en particulier M. le Dr Leroy, et mes Maîtres de la

Maison nationale de Charenton, MM. les Drs Christian, Ritti et Damalix, pour la bienveillance qu'ils m'ont toujours témoignée et les leçons précieuses qu'ils m'ont données dans l'art si difficile de guérir les malades.

Que M. le professeur Laboulbène veuille bien agréer mes remercîments pour l'honneur qu'il m'a fait en daignant accepter la présidence de ma thèse.

CHAPITRE Ier

HISTORIQUE

L'hémoglobinurie a dû certainement exister de tout temps. Mais cette maladie, totalement inconnue, passait inaperçue, ou bien était prise pour un simple pissement de sang, pour de l'hématurie.

Rayer, le premier, dans son *Traité des maladies des reins*, en 1841, rapporte deux observations qui me paraissent bien être, d'après la description qu'il en donne, deux cas d'hémoglobinurie ; mais il n'a pas vu l'hémoglobine dans l'urine, et il a pris ces deux cas pour de l'hématurie, qu'il appelle intermittente, périodique. Il a observé deux personnes, qui, chaque fois qu'elles s'exposaient à un refroidissement, rendaient des urines colorées en rouge.

« Un jeune homme, dit-il, jouissant habituellement d'une bonne santé, fut pris, pendant deux heures, de frissons très vifs, après lesquels se développa une forte chaleur : pendant cette période, le malade eut besoin d'uriner, mais, au lieu d'urines, il rendit par l'urèthre une grande quantité de sang. Quelques heures après, une sueur s'établit, le malade se crut guéri. Le lendemain, à la même heure, retour des mêmes accidents fébriles, et évacuation de sang par l'urèthre..... Le troisième jour, les mêmes phénomènes se reproduisent avec plus de vio-

lence. » Et il ajoute qu'à la suite d'un traitement par les toniques, le malade guérit rapidement.

La description de la maladie que nous venons de lire, me semble bien être une observation d'hémoglobinurie paroxystique à frigore, à laquelle il ne manque qu'une chose importante, il est vrai, la constatation de l'hémoglobine dans l'urine.

Quelques cas semblables sont encore signalés, notamment par Defer, dans les *Comptes rendus de la Société de biologie* de 1849, par Dressler, in *Wirchow's Archiv*, 1854; mais comme la maladie hémoglobinurie était encore inconnue, ces cas sont mal interprétés, et ils sont pris pour de l'hématurie.

Le premier, enfin, qui découvre la nature de la maladie, c'est Harley, qui, en 1865, dans le *Medical Chirurgical Transactions*, publie, sous le nom d'*intermittent hœmaturia*, le premier cas incontestable d'hémoglobinurie. Son malade, tous les hivers, depuis quelques années, rend de temps en temps, par accès, des urines colorées en rouge, surtout quand il s'expose à un refroidissement. Harley analyse ses urines; il les examine au microscope et il voit de « fins granules colorés, de l'hématine et des cristaux d'hématine ». Il cherche à voir des globules rouges, mais, à son grand étonnement, il n'en trouve pas; et il est obligé de « noter l'absence totale de globules rouges ». C'est alors qu'il se rend compte que la coloration anormale des urines est due à l'hémoglobine, dissoute en grande quantité dans l'urine. Cette simple constatation a une importance énorme ; grâce à elle, une maladie jusque-là inconnue est venue prendre place

dans le cadre nosologique. C'est à Harley que revient l'honneur d'avoir découvert cette nouvelle maladie : aussi, les Anglais reconnaissants ont-ils donné, et cela à juste titre, à cette affection le nom de maladie de Harley.

Dès lors, la nature de la maladie est connue. L'attention est attirée, dans ces cas, sur la présence de l'hémoglobine et l'absence de globules rouges dans les urines colorées ; on les analyse, on les examine au microscope, et d'assez nombreux cas d'hémoglobinurie sont signalés dans différents pays.

D'abord, en Angleterre, Dickinson et Hassal publient chacun une observation semblable à celle de Harley ; et ce dernier donne à cette maladie le nom d'hématurie hivernale ; ce qui indique l'influence que cet auteur attribuait au froid comme cause productive de la maladie. Gull, 1866, Pavy, 1866, Greenhow, 1868, Beale, 1868, Haberson, 1870, Mathew Davis, 1870, W. Leeg, 1874, Begbie, 1875, Laycock, 1874, signalent de nouveaux cas tellement semblables aux précédents et entre eux, que les observations semblent calquées les unes sur les autres.

Gull croit que les reins, sous l'influence du froid, perdent momentanément la propriété de transformer l'hémoglobine en matière colorante de l'urine, d'où il s'ensuit l'hémoglobinurie. Pour Beale, le foie a perdu la propriété de transformer l'hémoglobine en matière colorante de la bile ; l'hémoglobine se trouve alors en excès dans le sang, et elle est éliminée par le rein. Greenhow pense qu'il y a d'abord hématurie, que le filtre rénal laisse passer du sang, et que les globules rouges sont détruits dans les voies urinaires par l'oxalate de chaux

et l'oxalate acide de sodium, contenus normalement dans l'urine.

W. Roberts, en 1874, dans son Traité des maladies des voies urinaires, consacre à côté de l'hématurie un chapitre à l'hémoglobinurie *paroxysmale*; il résume tout ce qui a été dit là-dessus par ses compatriotes. Il attribue une large part au froid dans l'étiologie; il note l'influence de l'impaludisme et de la syphilis comme cause productrice de la maladie. Quant à la pathogénie de la maladie, quoiqu'il soit porté à croire que l'hémoglobinurie est due à une considérable augmentation de la pression artérielle dans les reins, produite par l'ischémie cutanée due au froid, il ne se prononce pas catégoriquement; il se contente de dire que la pathogénie de cette maladie n'est pas du tout précise, mais qu'elle est encore fort obscure.

Les publications continuent : Roberts, Dickinson, Gull, Murchinson, Pavy, Hassal, Morel Mackenzie ; ces auteurs discutent toujours sur la nature de la maladie, mais ne parviennent pas à s'entendre. Ils n'apprennent pas grand' chose de nouveau, si ce n'est que cette maladie était assez commune, depuis qu'on savait l'observer.

En Allemagne, Secchi, Lebert et Socoloff, 1874, dont l'attention avait été mise en éveil par les publications anglaises, observent trois cas d'hémoglobinurie. Secchi est le premier qui a examiné les urines au spectroscope et qui a nettement précisé l'hémoglobine par ses caractères spectroscopiques. Van Rossem, d'Amsterdam, fait sa thèse inaugurale, 1874, sur ce sujet ; comme Greenhow il attribue la présence de l'hémoglobine à la dissolution

du sang dans les voies urinaires par les oxalates de chaux et de sodium.

Leichteim (1878, 1883) a l'occasion de voir deux cas d'hémoglobinurie qu'il appelle *périodique* ; il croit que l'intervention du rein est nulle dans la destruction des globules rouges. Kuessner en signale plusieurs cas. Il est le premier à examiner le sérum du sang de ses malades pendant l'accès et en dehors de l'accès ; et il constate que le sérum retiré pendant l'accès est de couleur *rouge cerise*, et que le sérum retiré en dehors de l'accès a sa couleur normale, c'est-à-dire jaune pâle. Il conclut de cette constatation que la destruction des globules rouges se fait dans la circulation. Il est lepremier aussi à constater que chez certains malades, on peut provoquer à volonté l'accès, en les exposant simplement à un refroidissement plus ou moins vif, selon les malades. Après lui, Rosenbach, 1880, provoque aussi, à volonté, les accès chez un malade. Fleischer, 1881, Cobler et Obermayer, 1888, Lehzen, 1887, Neuman, 1888, observent de nouveaux cas d'hémoglobinurie paroxystique. Presque tous les auteurs allemands, à l'exemple de Kuessner, admettent la théorie de la destruction des globules rouges dans la circulation, et ils disent que l'hémoglobine, une fois dissoute dans le sang, est éliminée par le rein.

En même temps, les auteurs italiens notaient chez eux la même maladie. Murri (de Bologne), en 1880, publiait quelques observations, et surtout une revue critique de cette maladie. Il n'admet aucune des théories qui avaient été émises par les auteurs qui s'étaient occupés de la

question. Il dit que la pathogénie de cette affection est mal connue. Cependant il fait jouer un certain rôle aux centres vaso-moteurs ; il en fait une maladie sous la dépendance du système nerveux. Pour lui, la condition essentielle de l'hémoglobinurie est « un état d'excessif épuisement des centres nerveux de l'action réflexe des vaso-moteurs ». Il croit que les globules rouges, déformés, altérés par cet état excessif d'épuisement, doivent offrir une moindre résistance à certains agents destructeurs. Faisant des expériences pour rechercher les substances qui diminuent la résistance des hématies, il établit que l'acide carbonique diminue bien sensiblement leur résistance aux agents destructeurs. Et comme l'acide carbonique s'accumule dans le sang, quand la circulation est ralentie sous l'influence du froid, Murri ne serait pas bien éloigné d'attribuer une grande importance à ce corps dans la destruction des globules rouges dans le sang. Il admet que la syphilis, l'impaludisme, et toutes les maladies qui affaiblissent l'organisme, peuvent diminuer la résistance des hématies, et contribuer ainsi à la production de l'hémoglobinurie.

Les auteurs italiens, qui publient des observations pareilles, Zéni,1883, Silvestrini, 1883, Bastianelli, 1889. admettent tous ses théories, et n'apportent rien de nouveau à la clarté de la question.

Pendant qu'à l'étranger on s'occupait de cette maladie, en France, quoique cette affection soit bien plus rare, nos médecins en signalaient quelques cas. Les premières observations ont été publiées en 1880 par Clément, dans le *Lyon médical*, par Corre, dans la *Gazette hebd. de*

méd. et chir.; et la même année, Ramlot résumait dans une étude critique ce qui avait paru jusqu'alors sur ce sujet.

En mai 1881, M. Mesnet (*Archives générales de méd. et chir.*) publie une observation que nous donnerons plus loin. « Nous sommes, dit-il, en présence d'une maladie nouvelle, qui n'a point encore pris rang dans nos traités de pathologie, bien que, cependant, elle se présente avec une physionomie tellement personnelle, qu'il est impossible au clinicien de la méconnaître dès sa première rencontre. »

Cette maladie est caractérisée par trois faits essentiels : 1° elle survient par accès ; 2° l'urine est sanglante et albumineuse ; 3° absence totale de globules rouges dans l'urine. M. Mesnet passe ensuite en revue les diverses théories émises pour expliquer la présence de l'hémoglobine dans l'urine ; il termine en disant : « Je ne nie pas que dans un certain nombre de cas, dans les maladies des reins, des voies urinaires, etc..., on puisse rencontrer dans l'urine l'hémoglobine du sang, sans globules, mais ce ne seront là que des états secondaires, deutéropathiques, qui ne constitueront jamais une individualité pathologique. En éliminant ces faits qui n'ont entre eux que des rapports indirects, nous trouvons un groupe d'observations dans lesquelles l'affection, toujours semblable à elle-même par son étiologie, par ses symptômes, par l'évolution de ses attaques, forme un type nettement défini, sous le nom d'hémoglobinurie dite paroxystique, ou mieux à frigore. .... Son caractère essentiel est de se montrer sous forme d'attaques survenant à des intervalles plus ou

moins éloignés sous l'influence d'une cause immuable, le refroidissement »; et M. Mesnet fait de cette affection, une entité morbide à type nettement défini.

La même année, M. le professeur du Cazal, du Val-de-Grâce, communiquait le 9 décembre, à la Société des hôpitaux, un cas d'hémoglobinurie paroxystique à frigore. M. du Cazal considère ces accidents comme « une entité morbide nouvelle sous le nom d'hémoglobinurie à frigore. M. Mesnet, dit il, est absolument dans le vrai, à la condition que l'on ne confondra pas l'hémoglobinurie à frigore avec des états qui peuvent s'en rapprocher par des symptômes, le fait de pisser de l'hémoglobine, mais qu'elles en diffèrent par d'autres particularités, celle, par exemple, de la reproduction invariable de l'accès sous l'influence d'une cause unique : le froid. » L'observation de M. du Cazal, semblable en beaucoup de points à celle de M. Mesnet, quant aux symptômes et aux conclusions, a ceci d'intéressant : c'est que l'accès a été provoqué en exposant volontairement et sciemment le malade à un refroidissement dans le but de provoquer l'accès. Depuis, M. du Cazal a eu l'occasion d'observer plusieurs fois des hémoglobinuriques, et chaque fois il a pu provoquer l'accès à volonté. Pendant l'accès, M. du Cazal retire du sang à l'aide de ventouses, et il voit le sérum coloré en rouge grenadine. Il ne croit pas que cette maladie soit sous l'influence d'un processus rénal. Dans l'hémoglobinurie paroxystique a frigore, dit-il, « la destruction des globules se fait dans la circulation générale. » Nous reviendrons d'ailleurs là-dessus à propos de la pathogénie de la maladie.

A la même époque, Torio fait sa thèse sur ce sujet, et résume les observations et les théories émises jusqu'à ce jour.

M. le professeur Lépine, de Lyon, qui avait déjà observé un de ces cas en 1880, en publie un autre dans le *Bulletin médical* de 1888. Mais il admet maintenant que l'hémoglobine est mise en liberté dans la circulation générale. Il y a d'abord, dit-il, hémoglobinhémie, et l'hémoglobinurie en est la conséquence. La destruction des hématies se fait dans les capillaires périphériques, sous l'influence du froid. Il répète l'expérience d'Ehrlich, qui a eu l'idée de produire dans une zone limitée l'altération du sang. Il fait une ligature élastique à la base d'un doigt, qu'il plonge dans l'eau glacée; il produit ainsi dans le réseau superficiel de cet organe une hémoglobinhémie circonscrite, dont il constate facilement l'existence, soit en faisant pénétrer quelques gouttes de sang de ce réseau superficiel dans un tube capillaire, soit en l'examinant au microscope. « On voit alors, dit-il, dans le premier cas, quand la séparation du caillot est terminée, que ce dernier est fortement coloré, et dans le second, on trouve les hématies très décolorées, presque réduites à l'état d'ombres, et nageant dans un sérum fortement jaune. Nous avons plusieurs fois répété cette expérience chez notre malade, continue-t-il ; constamment elle nous a donné le même résultat. Au contraire, si le doigt n'est pas immergé dans l'eau froide et simplement lié, on ne peut constater, bien qu'on prolonge l'expérience pendant plus d'une heure, une dissolution appréciable d'hémoglobine dans le plasma. » Et il conclut : « l'intéressante

expérience d'Ehrlich ne prouve pas seulement la réalité de l'hémoglobinhémie ; elle nous enseigne encore que la dissolution globulaire se fait dans le réseau capillaire. » A l'exemple de Kuessner et de du Cazal, Lépine retire avec les précautions convenables un peu de sang au malade pendant l'accès, et constate que le sérum est rouge.

M. le professeur Hayem, en 1881, avait examiné le malade de M. Mesnet ; il avait pris part à la discussion qui eut lieu à son sujet à la Société des hôpitaux, et il s'était déclaré partisan de la théorie rénale. Un cas qu'il observe, en 1888, le confirme dans ses nouvelles idées. Sa malade, une rhumatisante, présente pendant quelques jours des urines sanglantes avec des lésions évidentes de néphrite. Pour lui, la cause de la « dissolution de l'hémoglobine ne réside ni dans le sang, ni dans les voies d'excrétion de l'urine : elle doit être forcément rénale et se produire à l'occasion des altérations congestives du rein. Le processus rénal, dit-il, indiscutable dans ce cas de rhumatisme avec signes évidents de néphrite, est sans doute un peu différent dans l'hémoglobinurie paroxystique sans néphrite albumineuse ; mais la congestion doit selon toute probabilité, y jouer un rôle prépondérant, et c'est peut-être la raison pour laquelle les accès paroxystiques surviennent à l'occasion d'un refroidissement intense agissant sur la périphérie du corps. » Et M. Hayem a une tendance à admettre qu'il n'y a pas « d'altération particulière du sang dans l'hémoglobinurie, mais une lésion rénale avec poussées congestives au moment desquelles le sang est dissous dans les reins par un pro-

cessus encore mal connu. » Telles sont les idées de M. Hayem sur la pathogénie de la maladie. Pour lui, il ne doit pas y avoir hémoglobinurie sans lésion rénale, ou sans une forte congestion de cet organe, dans l'intérieur duquel l'hémoglobine est dissoute.

La même année, M. le professeur agrégé Robin observe quelques cas, et il peut faire l'autopsie d'un hémoglobinurique. Il trouve un rein complètement atrophié et l'autre fortement congestionné. Il fait une étude très approfondie de la question, et il conclut ainsi qu'il suit : « l'hémoglobinurie résulte de la combinaison de deux processus : 1° l'un, prédisposant, général, caractérisé par un trouble de la nutrition ; 2° le second, d'ordre local, et relevant de la congestion rénale. La congestion rénale, dit-il, est la condition locale efficiente de l'hémoglobinurie. » Il propose de diviser les diverses hémoglobinuries de la façon suivante :

« 1° Les hémoglobinuries vraies, qui relèvent de deux actes pathogéniques associés : l'un, d'ordre général et prédisposant, est caractérisé par tout trouble de la nutrition, qui a pour résultante d'amoindrir la vitalité des hématies ; l'autre, d'ordre local et déterminant, est une poussée congestive du côté des reins.

Il divise cette première classe en trois variétés :

a. L'hémoglobinurie paroxystique simple, dont le caractère essentiel est d'être passagère.

b. L'hémoglobinurie prénéphrétique ou prébrightique, qui dure un certain temps, plusieurs jours, par exemple, et ne constitue, dans la plupart des cas, que le premier acte de la maladie que j'ai récemment décrite, dit-il, sous le nom de congestion rénale aiguë primitive, maladie qui peut

parcourir rapidement ses divers stades, ou dégénérer en une véritable néphrite congestive.

c. L'hémoglobinurie post-néphrétique ou post-brightique, qui survient au cours d'une néphrite ancienne et qui est provoquée par une poussée congestive du côté du rein.

2° Les hémoglobinuries de la seconde classe n'ont pas besoin pour se produire du concours de deux facteurs pathogéniques. La diminution de la résistance des globules rouges entre *seule* en ligne de compte ; par conséquent tout agent destructeur ou perturbateur de leur milieu nutritif, c'est-à-dire tout poison des globules rouges assez violent pour les détruire dans l'intérieur des vaisseaux eux-mêmes, sera capable de produire à lui seul l'hémoglobinurie.

Dans ce cas, l'acte rénal n'est pas nécessaire ; l'hémoglobine dissoute dans le plasma sanguin filtre à travers le glomérule ou les cellules des tubes contournés, et si les autopsies ont alors révélé des altérations rénales, elles étaient certainement secondaires, soit à l'élimination du poison destructeur des globules rouges, soit à l'irritation produite par l'excrétion d'un produit anormal, comme l'hémoglobine, pour le rein. » Telles sont les idées de M. Robin, qui cherche à concilier et à mettre d'accord les deux théories opposées de Hayem d'un côté, et de Mesnet, du Cazal, Lépine, de l'autre.

A la même époque M. Millard publie une observation de cette maladie. Il se range à la théorie de Hayem. Il me paraît plus simple, dit-il, et plus rationnel, d'admettre une altération passagère du rein, permettant l'élimina-

tion d'une certaine quantité d'hémoglobine. Mais j'avoue, pour ma part, c'est plutôt affaire de raisonnement et d'instinct clinique que d'observation scientifique rigoureuse; et je laisse à d'autres plus autorisés le soin de poursuivre et d'élucider le débat.

Martel, de Saint-Malo, Babès, publient, en 1888, chacun un cas d'hémoglobinurie à frigore.

La même année, le médecin major Salle observe un hémoglobinurique, et fait paraître un mémoire là-dessus. Les conclusions de ce mémoire sont celles-ci : « La cause de l'hémoglobinurie est un processus sanguin, et l'apparition de l'hémoglobine dans l'urine est sous la dépendance d'un trouble nerveux, occasionné par ce processus même ; car c'est une maladie du sang. Le point de départ de cette altération du sang réside dans une lésion qualitative du plasma, qui a entraîné l'altération qualitative et quantitative des globules. L'hémoglobine se dissout, par ce qu'elle subit l'influence nocive d'un milieu anormal. »

Je dois signaler l'article de M. Hénocque, consacré à l'hémoglobinurie, dans le Dictionnaires des sciences médicales.

Une des dernières publications est celle de Arnould, dans les *Annales des maladies des organes génitaux urinaires* (février 1891).

Nous devons aussi signaler différentes thèses publiées sur ce sujet: celles de Bréjon, de Barrion, 1885, de Delabrosse 1889, soutenues devant la Faculté de médecine de Paris.

CHAPITRE II

DÉFINITION. — DESCRIPTION ET SYMPTOMES.

L'hémoglobinurie, dont nous venons de faire l'historique, est une maladie caractérisée par la présence, dans l'urine, de la matière colorante du sang, l'hémoglobine, avec absence totale de globules rouges. J'ai dit que l'hémoglobinurie est caractérisée par la présence de l'hémoglobine dans l'urine ; je dois ajouter qu'on y trouve parfois mélangés avec cette matière colorante quelques-uns de ses dérivés les plus rapprochés, tels que la méthémoglobine, l'oxyhémoglobine, l'hématine et quelques autres composés. Nous reviendrons là-dessus au chapitre de l'anatomie pathologique.

Nous pouvons diviser cette maladie en deux types pathologiques :

1° L'hémoglobinurie, survenant comme symptôme secondaire, comme épiphénomène, au cours d'une maladie générale, comme la syphilis, l'impaludisme, qui doivent certainement être la cause de cet accident ; et, dans cette variété, nous ferons entrer l'hémoglobinurie survenant à la suite d'un empoisonnement par certains corps, comme l'acide phénique, le chlorate de potasse, et un certain nombre d'autres substances toxiques ;

2° L'hémoglobinurie paroxystique à frigore, avec une tendance à la répétition, survenant tout d'un coup, sous forme d'accès, d'une façon toute passagère, sous l'in-

fluence d'un refroidissement, chez un sujet indemne de toute affection morbide.

Nous allons laisser de côté la première variété, qui est en dehors de notre sujet, quoiqu'elle y touche de très près, pour ne nous occuper que de la seconde.

L'hémoglobinurie paroxystique à frigore se manifeste sous forme d'accès, survenant à des intervalles plus ou moins espacés, à la suite d'un refroidissement plus ou moins vif. Ces accès ont un début brusque, accompagné de phénomènes généraux, et bientôt de l'émission d'urines sanglantes. Tous ces accès se ressemblent exactement et si on en décrit un, on les décrit tous. Voici comment ils se comportent.

Un individu, par exemple, bien portant habituellement, après avoir subi l'influence du froid, ressent tout à coup un violent frisson ; il pâlit, il tremble, il éprouve une vive sensation du froid dans tout le corps, surtout aux pieds, qui le force à se réfugier, tout tremblant, auprès du feu, ou sous les couvertures ; les extrémités sont refroidies, cyanosées ou pâles, surtout le nez, les oreilles et les doigts. Le malade éprouve un grand malaise général ; il a quelquefois une soif très vive ; la peau hyperesthésiée devient très sensible et même douloureuse au moindre contact ; le malade a des tintements d'oreilles, de vives démangeaisons, des envies irrésistibles de bâiller et de s'étirer, de la céphalalgie, une sensation de constriction à l'épigastre et au cou, une sensation de pesanteur dans le ventre, à l'épiglotte, et dans la région vésicale et rénale. Il ressent quelquefois des douleurs très fortes dans les membres, surtout dans les membres inférieurs. Il sent une grande

faiblesse générale et il est sur le point d'avoir une syncope, ce qui arrive cependant rarement. Quelquefois il éprouve pendant toute la durée de l'accès, des picotements très désagréables au bout du gland et des envies fréquentes d'uriner. Il se produit bientôt une légère réaction ; la sensation de froid disparaît, une légère sueur arrive parfois, et le mieux se fait sentir. La température monte pendant l'accès à 38° et quelques dixièmes. Le thermomètre, chez notre malade, marquait 38°8 ; on l'a vu arriver à 39°, Murri l'a vu à 40°, et Kuessner a constaté une fois que la température ne s'était pas élevée du tout audessus de la normale. Le pouls aussi augmente de fréquence, de 10 à 15 pulsations par minute, et arrive à 70, 80 et 90 pulsations par minute. La respiration se trouve de même sensiblement accélérée. Si le malade urine dès le début de l'accès, les urines sont encore peu colorées ; s'il urine souvent, on constate à chaque miction qu'elles sont de plus en plus colorées, jusqu'à ce qu'elles aient atteint la couleur du vin de Malaga, ou de café très noir. Les urines continuent à être colorées pendant quelque temps, quelques heures encore ; puis leur coloration diminue de plus en plus jusqu'à ce qu'elles soient devenues normales, ce qui a lieu de dix à quinze heures après l'accès. L'accès dure environ de une heure à trois heures. Peu à peu tout se calme, le pouls devient normal, la respiration aussi, et le malade fatigué s'endort quelquefois d'un sommeil réparateur. Une fois l'accès passé, le malade est bien portant, et ne ressent aucun malaise jusqu'à ce qu'un nouvel accès le prenne brusquement. Ces accès qui ressemblent beaucoup aux accès de fièvre intermittente, peuvent

se répéter un grand nombre de fois en peu de temps, sous l'influence quelquefois du moindre refroidissement.

En résumé, cette maladie a ce caractère essentiel de se montrer *brusquement* sous forme d'accès, sans symptômes prémonitoires, de durer peu de temps, et cela par suite d'un froid plus ou moins vif.

Nous allons faire suivre quatre observations : celle de Harley, celle de Mesnet, la première qu'a publiée du Cazal, et enfin la nôtre que nous avons prise dans le service de ce même Professeur, au Val-de-Grâce.

OBSERVATIONS

Observation I.

Extraits de l'observation d'*intermittent hématuria* publiée par Georges Harley, dans le *Médico-chirurgical transactions*, 1865; traduction due à l'obligeance de mon ami, M. le Dr Simon.

On ne saurait donner une meilleure idée du caractère spécial de la maladie que nous allons décrire, qu'en relatant les réponses d'un malade interrogé.

Il répond en ces termes : « Je ne saurais vous dire au juste ce que j'éprouve, mais, chaque fois que j'ai froid aux mains ou aux pieds, mon urine devient sanguinolente, tandis que, aux autres moments, elle est parfaitement normale. » Comme ce fut le premier cas qu'il me fut permis d'observer, j'en parlerai tout d'abord.

Le Dr X..., un membre de notre propre profession, après plusieurs années de résidence dans une île des Indes-Orientales, fut obligé, à la suite d'attaques répétées de fièvre intermittente, d'abandonner sa clientèle et de revenir en Angleterre, où il fut encore sujet à différentes attaques de sa vieille ennemie (la fièvre). Un jour qu'il me consultait sur son cas, il me narra ce qui, pour lui, était un symptôme assez bizarre :

Parfois, sans causes appréciables, il émettait 5 ou 6 onces d'une urine rouge foncée, même chocolat, et ce phénomène, qui se répétait une fois par vingt-quatre heures, durait deux ou trois jours, puis disparaissait tout à coup.

N'ayant jamais vu de cas semblable, je le priai de m'envoyer la prochaine fois un échantillon du liquide.

Au mois de novembre suivant (1861) je reçus de ce monsieur 3 échantillons d'urine émise dans le même jour. L'urine du premier échantillon était normale.

L'autre, émise à 2 heures de l'après-midi du même jour,

était couleur chocolat foncé, opaque, trouble, densité 1.032, acide, déposant des phosphates. Le dépôt de cet échantillon d'urine mis sous le microscope révélait un épithélium à cellules contenant des noyaux, des cellules granuleuses, et une grande quantité de corpuscules libres d'une couleur d'hématine rouge brun, et parmi tout cela un nombre considérable de tubes rénaux ; mais je ne trouvai aucun corpusule sanguin.

L'urine du troisième échantillon était normale. Je passe maintenant au 2e cas.

Le 16 décembre 1864, un homme d'humeur triste, d'apparence maladive, et très affaibli, me fut très obligeamment envoyé par mon collègue, le professeur Fox, à cause de son cas qui présentait des caractères inaccoutumés. En quelques mots, voici l'histoire du patient.

C'est un forgeron, âgé de 32 ans, célibataire. Il considérait sa santé comme parfaite jusqu'à il y a deux ans, ayant toujours été capable de faire ses travaux à la forge sans éprouver la moindre difficulté ni gêne aucune ; c'était en réalité un homme vigoureux.

Il y a deux ans, pour la première fois, il remarquait qu'il émettait de temps à autre une urine foncée, comme de la vieille bière, tandis que les urines des mictions précédentes et suivantes étaient d'une couleur et d'une transparence normales. Douze mois après, c'est-à-dire il y a un an, l'urine pour la première fois prenait la couleur de sang, symptôme qui effraya beaucoup notre homme. Car ce phénomène se reproduisit environ 3 fois par semaine durant tout cet hiver ; toutefois une quinzaine de janvier, pendant laquelle il fut obligé de travailler en plein air, ces accidents se produisirent alors presque tous les jours.

Quelquefois les urines sanguinolentes apparaissaient dans deux mixtions séparées de quatre ou cinq heures.

Mais, dans le courant du printemps dernier, à mesure que la température s'adoucissait, les accès devinrent de moins en moins fréquents pour cesser complètement depuis le mois de mai

jusqu'au mois de septembre. En septembre, ils réapparurent à dix jours d'intervalle environ, puis ces intervalles allèrent en diminuant graduellement jusqu'à la quinzaine qui précède mon intervention. A cette époque il émettait des urines sanguinolentes tous les deux jours, puis dans la dernière semaine, cela lui arrivait tous les jours à des heures irrégulières variant entre 6 heures du matin et 6 heures du soir.

A la première visite qu'il me fit, l'homme apportait avec lui deux bouteilles contenant l'urine qu'il avait émise ; la première à 9 heures du matin, la deuxième à deux heures du soir, le jour précédent. Ce premier échantillon était clair, translucide et d'apparence normale, le second était un liquide rouge pourpre, foncé, d'aspect sanguinolent. En interrogeant le malade avec soin j'appris qu'il émettait cette urine foncée environ une heure après qu'il avait eu froid, et que l'urine ne venait pas toujours très claire à la miction suivante, que parfois elle ne reprenait sa couleur normale que lorsqu'il avait vidé sa vessie 2 ou 3 fois.

De plus il ajoutait qu'il était originaire de Londres, n'avait jamais souffert de la fièvre.

On remarquera que ces deux cas ont de grandes analogies ; la seule différence frappante, c'est que pour le premier, on peut franchement rattacher ces accidents aux effets du poison malaria, tandis que pour le second il semble que ce soit simplement le résultat du froid agissant directement sur un organisme prédisposé. Telle était du moins l'idée que je me fis de l'affection.

A la suite d'un traitement par les toniques, le malade n'a pas eu une seule rechute de ses accidents urinaires.

Cet exposé pourrait, à la rigueur, se terminer ici, mais, comme je considère que la pathologie de cas semblables peut avoir une importance clinique considérable, je dirai quelques mots de plus sur l'état de l'urine.

Mon malade fut prié de conserver toute l'urine qu'il émettrait durant les quarante-huit heures qui suivirent sa première consultation et de mettre chaque miction dans une bouteille différente.

A l'examen, je trouvai que l'échantillon passé à 8 h. 30 du matin, avait une couleur normale, et était en tout normal. Pas d'albumine.

L'urine émise à 2 heures de l'après-midi était rouge foncé, presque noirâtre. Au repos elle laissait un abondant dépôt très foncé, laissant le liquide surnageant parfaitement clair et d'une belle et riche couleur vin de Porto. Cette urine était très coagulable par la chaleur et l'acide azotique, et donnait des traces évidentes de sucre. En examinant le dépôt au microscope, je ne trouvai qu'à grand' peine, un seul corpuscule sanguin, mais beaucoup de tubes granuleux, de larges cellules granuleuses, des corpuscules libres, couleur d'hématine et quelques cristaux octaédriques d'oxalate de chaux.

On voit que cette urine présente la plus frappante ressemblance par sa composition tant chimique que microscopique avec celle du D.... Densité très élevée, coagulable par la chaleur et l'acide nitrique, contenant un grand excès d'urée et pas de corpuscules sanguins. L'urine émise à 9 heures du soir était normale.

Observation II

Observation de M. Mesnet, publiée dans les *Archives générales de médecine*, mai 1881.

X... est un homme de 37 ans, ébéniste, entré dans mon service le 4 janvier 1881.

Ses antécédents héréditaires ne présentent rien à signaler.

Dans ses antécédents personnels nous trouvons : une rougeole dans son enfance ;

La fièvre typhoïde pendant son service militaire ;

La syphilis il y a environ cinq ans, à l'occasion de laquelle il fut traité pendant trois mois à l'hôpital du Midi, sans avoir présenté depuis aucune manifestation vers la peau ou vers les membranes muqueuses ;

Il y a deux ans, une légère atteinte d'ictère de cause indé-

terminée, qui dura trois ou quatre semaines, et disparut sans accidents.

Pas de fièvres intermittentes à aucune époque.

Pas d'hémophylies.

Pas d'hématidroses.

Le 4 janvier, le jour où il se présenta à ma consultation, ce malade était si profondément décoloré, avec teinte jaune bistre de la peau, que je crus avoir affaire à une affection organique arrivée à la période de cachexie.

A la visite du lendemain, il me raconta que sa santé habituelle était bonne, mais que, chaque fois qu'il rendait des urines rouge foncé, il devenait pâle, anémique et souffrant comme nous le voyons aujourd'hui. Je le fis immédiatement uriner devant moi, et nous trouvâmes une urine claire, limpide, très légèrement ambrée, qui ne contenait ni albumine, ni sucre.

Interrogé de plus près, il nous apprit qu'il y a trois ans, étant en bonne santé, il s'aperçut, à sa grande surprise, qu'il rendait des urines de couleur vin rouge ; que, n'ayant éprouvé aucun malaise, il ne prit aucun soin de cette indisposition ; mais qu'il ne tarda pas à remarquer que le même phénomène se reproduisait invariablement chaque fois qu'il subissait l'impression du froid, et surtout du froid aux pieds ; que, pendant l'été, il n'avait jamais rien eu de pareil ; et que même pendant l'hiver, il pouvait facilement se soustraire à cet accident, en ne quittant point son lit, et en évitant avec soin toute occasion de refroidissement.

L'examen que nous fîmes de tous ses organes, nous permit de constater leur intégrité.

Les voies digestives sont intactes et l'appétit conservé. Les poumons sont sains.

Les bruits du cœur normaux, avec un léger souffle à la base, au premier temps, se prolongeant en souffle doux dans les vaisseaux du cou.

La palpation du ventre est indolore ainsi que celle des reins et de la région hépatique ; le foie descend de deux travers de doigt au-dessous des fausses côtes, mais il est proportionnellement

abaissé d'autant à sa limite supérieure, ce qui rétablit à peu près sa mesure normale.

La force musculaire n'est pas diminuée.

Pas d'amaigrissement appréciable.

Nulle trace de fièvre.

La pâleur cachectique de la peau ne s'accompagne d'aucune apparence d'ictère sur les conjonctives, non plus que vers les muqueuses buccales ; du reste, les urines sont claires, comme nous venons de le dire, et les matières fécales colorées.

A la visite du lendemain, 6 janvier, nous fîmes uriner le malade devant nous ; son urine, semblable à celle de la veille, était limpide, sans trace d'albumine. Aussitôt il descend dans le jardin et se promène librement au grand air, sous la surveillance d'un externe du service ; la température extérieure était à 0°. Une demi-heure après, il vint de nouveau uriner devant nous, et remplit un grand verre à expérience d'une urine sanguinolente, très rosée, presque couleur de vin de Bordeaux et translucide. Examinée au spectroscope par M. Hayem, elle donnait d'une façon très nette les raies spectrales de l'hémoglobine, alors que le microscope n'y découvrait aucune trace de globules sanguins.

Traitée par la chaleur et l'acide nitrique, elle fournit un abondant précipité d'albumine, bruni par la couleur rouge de l'urine.

Le repos laissait au fond du verre un léger dépôt de peu d'importance que nous examinerons plus tard.

Qu'avait éprouvé ce malade pendant l'expérience à laquelle nous venions de le soumettre ?

Quinze ou vingt minutes après son arrivée dans le jardin, il avait éprouvé :

Une sensation très accentuée de froid aux pieds ;

Presque aussitôt après de légers frissonnements ;

Puis de la céphalalgie accompagnée d'un état semi-vertigineux ;

Une sensation pénible de constriction épigastrique ;

Un malaise général avec léger engourdissement et mal de cœur sans nausées, ni vomissements.

L'examen thermométrique, fait avant et après l'expérience, accusait une différence de température en rapport avec le fait pathologique qui venait de se produire ; la chaleur avait monté de 2°, elle était de 36° au départ et de 38° pendant la crise.

Le malade se remit au lit, qu'il ne quitta pas de la journée, avec recommandation de garder les urines de chaque heure.

A 1 heure, nouvelle miction d'une urine beaucoup plus rouge, beaucoup plus foncée que la première. Elle est de la couleur du vin de Malaga.

A 2 heures, même urine que la précédente.

A 3 heures, la teinte est moins foncée, à peu près vin de Bordeaux.

A 5 heures, on constate le retour des urines à l'état normal, avec disparition complète de l'albumine.

L'expérience que nous venons de décrire était assez saisissante pour que nous désirions la répéter ; nous l'avons renouvelée le 9, le 11, le 31 janvier, le 12 février, le 13 mars et l'avons vue chaque fois se reproduire dans les conditions que Claude Bernard assignait aux faits scientifiques ; c'est-à-dire qu'à chaque expérience, le malade, étant soumis aux mêmes influences de froid, le fait s'est invariablement reproduit semblable à lui-même.

Le malade affirme qu'il en est ainsi depuis trois ans.

Quelques jours après l'attaque, la teinte jaunâtre de la peau disparaît, mais elle est toujours un peu pâle. La moyenne du pouls est à 70°, et la température autour de 36.

La quantité d'urine rendue par vingt-quatre heures est ntre 1,200 et 1.400 grammes.

Sa densité varie entre 1.015 et 1.020.

Sa réaction légèrement acide.

La moyenne de l'urée est entre 20 et 22 grammes.

D'albumine aucune trace.

Pas de sucre.

L'examen de l'urine ayant été, pour mon collègue Hayem, l'objet d'une étude spéciale, je complète cette observation par la transcription de la note qu'il a bien voulu me donner.

J'ai pratiqué, en diverses reprises, l'examen des urines du malade de mon collègue, le Dr Mesnet :

1° Les urines contenaient, au moment des paroxysmes, une certaine quantité d'hémoglobine, révélée à l'examen spectroscopique par les deux raies de l'hémoglobine oxygénée. En y ajoutant un peu de sulfhydrate d'ammoniaque ces deux raies se transformaient immédiatement en la raie unique de l'hémoglobine réduite. L'eau iodo-iodurée y déterminait un précipité granuleux, dans lequel on a remarqué plusieurs fois de petits fragments de cylindres granuleux, provenant probablement des canalicules urinifères ; cette réaction n'a fait apparaître aucun stroma de globule coloré par l'iode.

Ces urines possédaient d'ailleurs les propriétés communes aux urines acides, de conserver assez bien, sans les dissoudre, les globules rouges du sang ; les hématies du malade s'y comportaient comme celles du sang normal.

L'analyse chimique faite en vue de constater la présence d'acide oxalique a donné un résultat négatif.

J'ai cherché à l'aide d'un procédé chromométrique à

apprécier la quantité d'hémoglobine contenue dans un des échantillons d'urine les plus foncés et je crois pouvoir l'estimer égale à celle que donnerait un mélange fait avec au plus 7 parties de sang, pour 100 d'urine.

Observation III

Observation d'hémoglobinurie paroxystique à frigore, par M. du Cazal, professeur au Val-de-Grâce, publiée dans les bulletins de la Société médicale des hôpitaux de Paris (9 décembre 1881.)

L'observation suivante est celle d'un homme atteint d'hémoglobinurie à frigore, et qui est depuis quelque temps dans mon service au Val-de-Grâce. Ce cas est tellement identique à celui qu'a rapporté M. Mesnet, que mon observation n'a pas d'autre prétention que celle de venir à l'appui de ses conclusions.

Prévost, âgé de 29 ans, garde républicain, entre à l'hôpital du Val-de-Grâce le 2 octobre 1881.

Comme antécédents, nous relevons une rougeole à l'âge de 9 ans ; à l'âge de 20 ans, un eczéma du cou qui a duré trois mois ; les jambes présentent des cicatrices d'ecthyma. Notons encore une pleurésie en 1879, et quelques douleurs rhumatismales.

Pas d'antécédents syphilitiques ; pas d'habitudes alcooliques ; pas de fièvres intermittentes antérieures. Cet homme est soldat depuis 1873 et dans la garde de Paris depuis 1877. Il n'a pas quitté Paris depuis cinq ans.

Dans les premiers jours du mois d'août de cette année, il éprouva un sentiment général de malaise accompagné de perte de l'appétit; il n'en continuait pas moins son service, lorsque, le 11 août, étaut de garde à la cuisine de sa caserne, il fut pris subitement d'un violent frisson à 8 heures du matin ; il tremblait et claquait des dents ; la sensation de froid avait débuté par les extrémités des membres. Prévost se mit au lit et transpira abondamment; ayant uriné sur ces entrefaites, il vit que ses urines

étaient fortement colorées en rouge; le soir, il était complètement remis. Le lendemain, il reprenait son service et ses urines étaient redevenues normales.

Dix-huit jours après, nouvel accès survenant à la même heure et présentant les mêmes symptômes, sauf que leur intensité fut moindre, et que le malade ne s'aperçut pas que ses urines fussent colorées.

Mais le lendemain 30, un troisième accès de même intensité que celui de la veille était suivi de la coloration rouge des urines.

Prévost alors se fit porter malade et entra à l'infirmerie du corps ; on lui administra un vomitif et on le soumit à la médication par le sulfate de quinine et le quinquina. Il faisait chaud à cette époque, et trois semaines s'écoulèrent sans que les accès reparussent. Mais le malade n'avait pas recouvré l'appétit ; il pâlissait et maigrissait.

Dans la dernière semaine de septembre, les accès reparurent avec toute leur intensité première suivis chaque fois de coloration rouge des urines. C'est alors que le malade est envoyé à l'hôpital.

A son arrivée, nous constatons qu'il est maigre, extrêmement pâle ; la conjonctive présente une légère teinte subictérique. Pas d'hypertrophie du foie ni de la rate. Les fonctions digestives s'accomplissent normalement. L'auscultation du cœur fait entendre à la base un souffle doux qui se propage dans les vaisseaux du cou.

Aussi longtemps que le malade reste dans son lit et qu'il ne se refroidit pas, il ne présente rien de particulier et toutes ses facultés s'accomplissent normalement. Ses urines, recueillies pendant vingt-quatre heures, ont été analysées par M. Gessard, pharmacien au Val-de-Grâce, et l'analyse a fourni les résultats suivants :

Note remise par M. Gessard.

« L'urine des vingt-quatre heures, du dimanche au lundi 21, occupe un volume de 2.500 cc. Elle est limpide, d'un beau jaune,

réaction acide. La densité est de 1.012. Elle contient pour 1,000 cc. 5 gr. 21 d'urée, 13 gr. 04 pour l'émission totale.

La recherche de l'albumine donne un résultat négatif. Par agitation avec le chloroforme, l'urine ne cède rien à ce dissolvant. Par le repos, elle ne laisse déposer aucun sédiment. »

Mais si le malade se refroidit, il présente alors l'accès que je vais décrire.

J'ai observé cet accès un grand nombre de fois ; trois fois, je l'ai provoqué ; dans tous les cas, je l'ai vu identique à lui-même. Il ne se produit pas seulement sous l'influence d'un froid rigoureux, mais toutes les fois que le malade se refroidit, ce qui a lieu souvent même quand il quitte son lit sans sortir de la salle. Seulement, l'intensité de l'accès est en rapport avec le refroidissement.

Le 21 novembre, à 8 heures du matin, je constate que l'urine du malade émise en ma présence est normale. Son pouls est à 68° ; ses caractères sont normaux. La température axillaire est de 36°9. A 9 heures, la température extérieure étant à 11° centigrades, je l'envoie se promener au jardin. A 10 heures 1/4, il remonte se coucher ; il est pâle, plus encore que d'habitude ; il éprouve de légers frissons et un malaise général, un engourdissement des pieds et des mains, qui sont exsangues ; parfois, mais pas toujours, il y accuse une sensation de fourmillements ; sur les membres, surtout au niveau des articulations, des genoux, par exemple, on observe une coloration cyanosée indiquant une gêne considérable de la circulation périphérique. En même temps, ce malade accuse une impression douloureuse au niveau de l'épigastre et quelquefois une douleur très vague au niveau des lombes.

Le pouls est petit, serré, à 60°. La température axillaire est à 37° ; une heure après, elle s'élève à 38°7 ; elle atteint quelquefois 40° ; le pouls est à 88.

Tous ces phènomènes disparaissent petit à petit, en un temps naturellement variable avec l'intensité du refroidissement.

Les premières urines sont émises à midi ; elles sont très for-

tement colorées en noir, couleur café fort ; les secondes sont émises à 2 heures, puis à 5 heures. A chaque émission, elles sont de moins en moins colorées, et six à sept heures après le début de l'accès, elles sont redevenues normales.

Chez mon malade, j'observe donc la gamme descendante signalée par M. Mesnet, mais non pas la gamme ascendante. Les premières urines émises ont toujours été les plus colorées ; je dois ajouter qu'elles n'ont guère jamais été émises qu'une heure au moins après le début de l'accès qui paraît ralentir la sécrétion urinaire.

Dans ces urines, on trouve une grande quantité de pigment en granulations, tantôt affectant la forme de tubes du rein, tantôt disséminées sans ordre figuré. L'examen le plus minutieux et plusieurs fois répété ne m'y a jamais fait découvrir un seul globule de sang, altéré ou non.

M. Gessard, qui les a examinées au point de vue chimique, m'a remis la note suivante :

Le 31 novembre, après un accès, on recueille quatre échantillons d'urine.

N° 1, à 12 h., 165 cc. couleur brun foncé.

N° 2, à 2 h., 145 cc., couleur rouge.

N° 3, à 5 h., 500 cc., couleur jaune.

N° 4, à 7 h., 300 cc., couleur jaune.

Ces deux derniers échantillons, limpides, de couleur normale, ne contiennent ni albumine ni pigment.

Les échantillons 1 et 2 abandonnent par le repos un sédiment peu abondant formé de granulations amorphes et jaunâtre.

La chaleur, l'acide azotique y déterminent un coagulum albumineux coloré en rouge brun. Le chloroforme ne dissout aucun pigment. L'urine examinée au spectroscope présente les deux raies caractéristiques de l'hémoglobine entre D et E. L'addition de sulfhydrate d'ammoniaque produit la raie unique intermédiaire aux deux premières qui appartient à l'hémoglobine réduite.

Le coagulum formé par l'ébullition et recueilli sur filtre, traité

par l'alcool additionné d'acide sulfurique, a donné une liqueur rouge brun qui ne présente plus qu'une seule raie au spectroscope entre C et D, caractéristique de l'hématine.

Enfin une goutte d'urine traitée par l'acide acétique concentré et doucement évaporé sur une lame de verre offre au microscope les cristaux d'hémine.

Les coagulums albumineux des échantillons 1 et 2 ont été pesés. On a trouvé :

Echantillon n° 1, 0 gr. 92 pour 100 cc.
— n° 2, 0 gr. 23. —

Conclusions : L'urine de l'accès ne contient aucun autre pigment que l'hémoglobine.

En dehors de l'accès, elle ne contient ni albumine, ni pigment anormal.

La proportion d'albumine constatée doit être vraisemblablement rapportée à l'hémoglobine.

M. du Cazal constate en outre un retard dans la formation du réticulum fibrineux du sang qu'il a retiré à ce malade. Il lui applique aussi des ventouses, pendant un accès, et il voit le sérum du sang fortement coloré en rouge.

Observation IV (personnelle).

Observation prise dans le service de M. le professeur du Cazal, au Val-de-Grâce, en avril 1891.

X, sous-officier dans la garde républicaine, âgé de 41 ans, entré à l'hôpital militaire du Val-de-Grâce, le 25 mars 1891.

Comme antécédents, nous ne trouvons rien. Cet homme n'a jamais été malade ; et sa première maladie est celle pour laquelle il entre actuellement en traitement à l'hôpital.

Pas de syphilis ni de rhumatisme. Notre malade est très sobre d'habitude, il n'a jamais fait d'excès alcooliques ; il n'a jamais eu de fièvres intermittentes. Il n'a pas quitté Paris depuis 1871, depuis qu'il est dans la garde républicaine. Il est

soldat depuis l'année 1867, c'est-à-dire depuis l'âge de 21 ans.

Il y a environ un an, au mois de décembre 1889, il se trouvait, par un temps très froid, à Noisy-le-Sec, pour des exercices au tir. Il avait passé toute sa journée en plein air, après une marche fatigante de deux heures, qu'il avait dû faire pour se rendre à destination. Tout d'un coup, il est pris d'étourdissements, de vertige, et d'un malaise général voisin de la syncope. Il ressent une vive impression de froid, il a de la céphalalgie intense, une envie irrésistible de bâiller, de s'étirer. Il est ramené à Paris dans cet état. Aussitôt arrivé dans une salle chauffée, tous ces accidents s'amendent et disparaissent vite ; le mieux se fait sentir et le malade rend, tout étonné, des urines qui étaient, selon son expression couleur *café foncé*. A la miction suivante, les urines sont encore fortement colorées, et leur coloration diminue rapidement à chaque miction. La nuit fut très bonne, le malade dormit bien ; ses urines, le matin, à sa première miction, étaient encore un peu colorées, couleur *thé foncé*, pour employer toujours ses expressions ; mais tout malaise avait disparu, et le malade se sentait aussi bien portant, que s'il n'avait pas eu son accident de la veille.

La santé continue à être bonne ; notre malade fait son service.

Au mois de février, étant de garde à la porte de sa caserne, par un froid assez vif, il a de nouveau son accès, accompagné des mêmes symptômes que précédemment, et suivis de mictions, d'abord fortement colorées en rouge, et diminuant peu à peu de coloration. L'hiver s'achève sans nouvel accident, et l'été le malade se porte très bien.

Au mois de janvier de cette année, 1891, le malade présente les mêmes accidents que l'année précédente, c'est alors qu'il se décide, quoique sa santé soit très bonne en dehors de ces accès périodiques, à aller à la visite du médecin de son corps. Il est admis pendant quelques jours à l'infirmerie de son régiment, et puis il est envoyé en traitement à l'hôpital du Val-de-Grâce, le 25 mars 1891, dans le service de M. le professeur du Cazal.

A son arrivée, le malade paraît bien portant. Il n'est ni pâle, ni anémié ; l'appétit est bon ; toutes les fonctions organiques se font bien. Rien du côté du foie ; les poumons sont sains ; les bruits du cœur sont normaux. Rien du côté des reins : l'urine est examinée à plusieurs reprises, elle est toujours acide, couleur jaune pâle, d'un volume de 2.000 cc. à 2.500 cc. par vingt-quatre heures. Pas de traces d'albumine ni de sucre.

M. du Cazal, après avoir interrogé le malade et constaté que tous les organes fonctionnent normalement, après avoir entendu le récit de ces accès brusques, survenus toujours à la suite d'un refroidissement, porte, sans hésiter, le diagnostic d'hémoglobinurie paroxystique à frigore, et nous déclare qu'il provoquera un accès chez ce malade, quand il voudra, en l'exposant simplement à un refroidissement.

En effet, le 1[er] avril, le malade est envoyé se promener dans le jardin du Val-de-Grâce, à six heures et demie du matin ; le thermomètre marque 2 au-dessous de zéro. Le malade est convenablement vêtu ; il se promène pendant trois quarts d'heures, sans sentir trop vivement le froid et sans être trop incommodé. Tout à coup, à sept heures un quart, le malade ressent un violent frisson qui le secoue par tout le corps ; il se sent *glacé*, comme il dit. Il est pâle, il éprouve une vive sensation de froid ; une sensation de constriction et de pesanteur à l'épigastre ; il a de l'angoisse précordiale, il est sur le point d'avoir une syncope. Il a un besoin irrésistible de s'étirer, de bâiller, d'agiter les doigts par des mouvements brusques de flexion et d'extension ; il a quelques crampes aux mollets ; il sent, au bout du gland, un picotement très désagréable, et il a envie d'uriner. Les extrémités d'abord pâles, sont devenues fortement cyanosées.

La température axillaire qui était à 37°2 avant de descendre dans le jardin, monte rapidement et arrive à 38°8. Le pouls augmente de fréquence et est à 90, le malade a aussi un peu de dyspnée.

Rentré dans la salle, il se couche et, à la chaleur du lit, les

symptômes s'amendent, la respiration devient régulière, la température diminue, une légère sueur arrive, et le malaise disparaît peu à peu. A 2 heures du soir, le malade n'éprouvait plus aucun malaise, si ce n'est une légère fatigue et une légère courbature.

Les urines ont été recueillies dans des bocaux différents et soigneusement analysées par M. le pharmacien du Val-de-Grâce.

1re miction à 6 h. 1/2 (avant de descendre), urines normales.
2e miction à 8 h., noires (couleur vin de Malaga).
3e miction à 11 h., noires.
4e miction à 2 h., thé foncé.
5e miction à 6 h., normales.
6e miction à 5 h. (le lendemain matin), normales.

Les urines de la première, cinquième et sixième miction, qui étaient de couleur normale, étaient aussi normales à l'analyse; elles ne présentaient ni sucre, ni albumine, ni aucune autre substance anormale.

L'urine de la deuxième, troisième et quatrième miction, c'est-à-dire l'urine de l'accès, a été examinée, et voici ce qui a été trouvé :

Par la chaleur, l'acide azotique, on voit se former un coagulum albumineux, qui est coloré en rouge brun.

Au spectroscope, l'urine présente les deux raies caractéristiques de l'hémoglobine entre D et E. Si on ajoute quelques gouttes de sulfhydrate d'ammoniaque, lès deux raies disparaissent et sont remplacées par une seule, située entre les deux précédentes, et caractéristique de l'hémoglobine réduite.

Au microscope on voit de fines granulations amorphes, et on constate l'absence totale de globules rouges.

La quantité d'albumine est d'autant plus considérable que l'urine est plus colorée; elle diminue à mesure que la coloration des urines diminue, et disparait complètement quand les urines sont revenues à leur couleur normale.

En plein accès, nous avons appliqué au malade deux ventouses

scarifiées dans le but de soulager sa dyspnée et aussi pour pouvoir examiner son sang.

L'examen a été fait par M. le pharmacien du Val-de-Grâce.

Il a constaté que le caillot se formait lentement. Et une fois le caillot formé, le sérum, qui surnageait, était d'une belle couleur *rouge grenadine.* Ce sérum, examiné au spectroscope, a donné les deux raies de l'hémoglobine, et, au microscope, on a vu quelques globules rouges, qui, par eux-mêmes, vu leur petit nombre, étaient certainement insuffisants pour donner au sérum cette belle coloration rouge grenadine.

Notre malade a été soumis au traitement par les toniques. Il a pris du quinquina, quelques potions cordiales; il a été bien nourri, il ne s'est pas surtout exposé au froid, et il est sorti, sans avoir eu de nouvel accès, le 25 avril, après un mois de séjour à l'hôpital. Le beau temps commençait, il n'a plus eu d'accès. Nous l'avons revu dernièrement, il se porte bien, et, cet hiver, il n'a été nullement malade.

CHAPITRE III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous venons de voir que les malades rendent des urines sanglantes pendant l'accès, et qu'elles sont normales en temps ordinaire. Nous allons les étudier de plus près et les analyser, ainsi que le sang, pendant l'accès et en dehors de l'accès. Nous examinerons aussi les autres organes, qui peuvent avoir quelques rapports avec cette maladie.

Si, d'abord, on examine les urines pendant l'accès, on trouve souvent qu'elles sont rendues en assez grande quantité; rarement l'excrétion urinaire se trouve diminuée.

Si on a soin de faire uriner le malade de temps en temps, tous les quarts d'heure, par exemple, on constate, dès le début de l'accès, que les urines se colorent peu à peu jusqu'à ce qu'elles aient atteint la couleur rouge noir du vin de Malaga; elles restent stationnaires un certain temps à cette couleur, une heure en moyenne, et puis elles se décolorent peu à peu. Et si on a eu soin ainsi de faire uriner souvent le malade, et de recueillir à part, chaque fois, les urines, on voit une gamme d'abord ascendante et puis descendante dans leur coloration. C'est Mesnet qui a signalé cette particularité : M. du Cazal, ni nous-même, dans notre observation personnelle, n'avons constaté ce phénomène. Mais cela peut tenir à ce que nous avons attendu environ une heure après le début de l'accès pour faire uriner le malade; aussi n'avons-nous constaté que la gamme descendante.

On trouve de l'albumine, mais en petite quantité. M. du Cazal a trouvé d'autant plus d'albumine que l'urine était plus fortement colorée ; en d'autres termes, le rapport de la quantité d'albumine avec la quantité de matière colorante est toujours le même. Ce qui semblerait indiquer que cette albumine provient, comme l'hémoglobine, des globules rouges détruits.

Une goutte d'urine traitée par l'acide acétique fortement concentré et doucement évaporée sur une lame de verre, offre au microscope, les caractères des cristaux d'hémine.

Examinée au spectroscope, l'urine présente les deux raies caractérisques de l'hémoglobine entre D et E. L'addition desulfhydrate d'ammoniaque produit la raie unique intermédiaire aux deux précédentes, qui appartient à l'hémoglobine réduite. On constate aussi quelquefois de la méthémoglobine.

Au microscope, en examinant le dépôt des urines, on note d'abord l'absence totale de globules rouges. On trouve un sédiment peu abondant, formé de granulations constituées par des grains d'hémoglobine.

Voilà ce que l'on voit dans l'urine sanglante rendue pendant l'accès.

En dehors des accès, l'urine d'un hémoglobinurique à frigore est tout à fait normale. L'albumine constatée, pendant l'accès, disparaît avec la coloration. Il est probable que l'albumine de l'accès provient, comme l'hémoglobine de la destruction des hématies. Je ne parle ici, bien entendu, que des urines des hémoglobinuriques paroxystiques à frigore, et non de ces malades atteints d'une

diathèse quelconque et qui présentent, comme accident secondaire, un pissement d'hémoglobine.

Voyons maintenant le sang, d'abord pendant l'accès.

Peu de médecins ont examiné le sang de leurs malades pendant l'accès, et ceux qui ont fait cet examen n'ont pas tous constaté la même chose. Kuessner, du Cazal, ont retiré du sang à leur malade à l'aide de ventouses; ils ont constaté que le sérum était fortement coloré; il était, disent ces auteurs, rouge cerise, rouge grenadine. Nous-même avons fait la même constatation sur notre malade. M. Hayem a fait la même expérience, mais il a vu le sérum normalement coloré.

Les hématies ont été aussi examinées. Certains auteurs les ont comptées, les uns les ont trouvées diminuées comme quantité ; quelques-uns les ont vus déformées, rapetissées, et d'autres ont trouvé leur nombre normal, ainsi que leur forme.

En dehors de l'accès, on a constaté quelquefois le sang tout à fait normal ; certains auteurs ont constaté la déformation des hématies, leur diminution comme quantité, ou bien l'augmentation des globules blancs.

Comme on le voit, dans l'analyse des urines et du sang, les mêmes faits sont loin d'avoir été constamment constatés ; et si les observations ont été toujours bien faites, il faut admettre que la composition des urines et du sang, chez les hémoglobinuriques, ne sont pas toujours semblables.

On a très rarement eu l'occasion de faire l'autopsie d'un hémoglobinurique, car la maladie, étant peu grave, tue rarement. Cependant, M. Robin a pu examiner les

organes d'une femme atteinte d'hémoglobinurie et morte d'une maladie intercurrente, une pneumonie. Il a trouvé un rein complètement atrophié, et l'autre fortement congestionné, et parsemé de fines granulations rouges. Les autres organes étaient sains.

Telles sont les lésions anatomiques que l'on trouve dans la maladie quinous occupe.

CHAPITRE IV

ÉTIOLOGIE

Si nous étudions les causes de l'hémoglobinurie, nous voyons une cause qui revient presque toujours : le froid. Ainsi notre malade, chaque fois qu'il s'exposait à un froid assez vif, avait son accès. Nous l'avons provoqué, en le faisant descendre, à 6 heures du matin, au mois de mars, dans le jardin du Val-de-Grâce, où il s'est promené pendant trois quarts d'heure avec une température de 2° au-dessous de zéro. Notre malade était convenablement vêtu. A la suite de ce court séjour dans le jardin, il est remonté dans sa salle, en proie à tous les symptômes qui constituent l'accès. Et le même phénomène se produisait chaque fois qu'il s'exposait à un pareil refroidissement.

Parfois, chez certains malades, il faut encore des températures plus basses. Mesnet dit que son malade, pour avoir son accès devait subir l'influence d'un froid assez vif; le thermomètre devait marquer 0°. D'autres fois, il suffit d'une température plus douce.

Certains malades ont leurs accès quand ils passent trop brusquement d'une température douce à une température un peu moins douce. Chez d'autres les accès sont produits à la suite d'exercices violents de gymnastique, après des marches fatigantes, quelquefois après des excès de coït ou d'alcool.

La syphilis, le rhumatisme, la gravelle, la diathèse

herpétique, le mal de Bright ont été également invoqués. On a signalé l'hémoglobinurie dans le cours des fièvres infectieuses, comme la scarlatine, la variole.

L'hérédité a été aussi mise en avant pour expliquer certains cas : Saundley cite un jeune homme et sa sœur, atteints d'hémoglobinurie, alors que le père avait présenté les symptômes de cette même maladie.

Cette maladie survient surtout dans l'âge adulte. Cependant elle peut se produire à tout âge : elle a été signalée chez les jeunes enfants, où elle revêt un caractère de malignité exceptionnelle, et chez les vieillards aussi.

L'homme y est beaucoup plus sujet que la femme. Cela tient, peut être, à ce que, par la nature de ses occupations, il est davantage exposé au froid, la grande cause occasionnelle de cette maladie.

CHAPITRE V.

PATHOGÉNIE.

Nous avons vu que la présence passagère de l'hémoglobine dans l'urine est ce qui caractérise l'hémoglobinurie paroxystique à frigore. Mais d'où vient cette matière colorante ?

Tout le monde sait que l'hémoglobine est la matière colorante du sang. Elle entre pour une grande part dans la constitution des globules rouges ; c'est elle qui est chargée de fixer l'oxygène que nous absorbons par la muqueuse pulmonaire ; elle forme avec l'oxygène une combinaison assez instable ; elle sert de véhicule à ce gaz à travers l'organisme, pour aller servir à la nutrition des tissus de tous les organes. L'hémoglobine se trouve donc dans le sang, localisée même dans un des éléments constituants du sang, dans les globules rouges. Aucun autre liquide de l'organisme, ni aucun organe, ne possèdent normalement d'hémoglobine. Par conséquent, on peut répondre, sans hésiter, que l'hémoglobine, trouvée dans les urines, vient certainement du sang, ne pouvant venir de nulle autre part. Tout le monde est d'accord là-dessus ; aussi nous n'insistons pas.

Mais si tout le monde est d'accord pour dire d'où vient l'hémoglobine, il n'en est pas de même quand il s'agit de savoir comment et par quel mécanisme elle quitte le sang et se trouve dans l'urine.

Faisant partie intégrante et constituant la plus grande

partie et la partie la plus importante du globule rouge, ce même globule rouge sera forcément détruit, quand la matière colorante sera mise en liberté. Mais où, dans quel endroit et par quel mécanisme est détruit le globule rouge dans l'hémoglobinurie paroxystique à frigore? Résoudre cette question, c'est élucider en grande partie la pathogénie de cette maladie : ce qui est loin d'être facile. Aussi c'est ici que les opinions varient, et les auteurs qui se sont occupés de la question, sont loin d'être du même avis.

On peut diviser les différentes opinions des médecins, émises à ce sujet, en trois classes :

1° Les globules passent intacts à travers le filtre rénal et sont ensuite détruits soit dans la vessie, soit dans les voies d'excrétion urinaire.

2° Les globules sont détruits dans le rein, par suite d'une lésion rénale, plus ou moins appréciable.

3° La destruction des globules se fait dans la circulation générale, soit dans le foie, soit dans la rate, soit dans les capillaires, surtout dans les capillaires cutanés, qui ont subi l'influence du froid ; l'hémoglobine est donc dissoute dans le sang, et puis éliminée par le rein.

1° Dans la première classe, il faut citer la théorie de Greenhow et de Van Rossem. Pour ces auteurs, les globules rouges sont détruits dans la vessie par la présence dans l'urine d'oxalate de chaux et d'oxalate acide de sodium. D'après eux, les hémoglobinuriques auraient dans leurs urines un excès de ces deux sels, qui auraient un effet destructeur sur les hématies, qui seraient passées à travers le filtre rénal. Cette maladie ne serait, en somme, qu'une hématurie, et le sang, arrivé dans la ves-

sie, serait simplement dissous à cause de la propriété particulière des urines de ces malades. Nous répondrons à cette théorie : on a cherché les oxalates dans les urines des hémoglobinuriques ; on les a rarement trouvés en grande quantité. Greenhow et Van Rossem sont à peu près les seuls à signaler leur présence. Mais si cette théorie était exacte, elle ne suffirait pas à expliquer tous les cas, les cas, par exemple, où il n'y a pas d'oxalates dans les urines. On a encore fait l'expérience suivante : certains auteurs, Murri entre autres, ont mis du sang en présence d'une solution d'oxalate de chaux et de sodium, et les hématies n'ont pas été détruites ni sensiblement altérées.

Par conséquent, la théorie de la dissolution des hématies par ces sels doit être abandonnée, et on doit chercher ailleurs.

2° Certains auteurs, entre autres MM. Hayem et Robin, sont partisans de la théorie rénale. Pour eux, dans l'hémoglobinurie, il y a une lésion rénale, avec poussées congestives, au moment desquelles le sang est dissous dans les reins par un procédé encore mal connu. M. Hayem retire du sang à un hémoglobinurique pendant son accès et il voit le sérum normalement coloré, aussi rejette-t-il la théorie de la destruction des hématies dans la circulation. Quelques autopsies d'hémoglobinuriques ont fait voir des reins malades. Hamrot a trouvé un « état ancien de sclérose et de dégénérescence colloïde des reins » ; Robin a vu un rein complètement atrophié et l'autre fortement congestionné. Aussi ces auteurs croient que, dans la plupart des cas, le rein joue un rôle essentiel dans la production de cette maladie. L'hémoglobinurie

a été signalée chez des néphrétiques. Certainement, dans ces cas, il faut admettre que le pissement d'hémoglobine « peut être indubitablement la conséquence d'un processus rénal », si pendant l'accès le sérum du sang n'est pas anormalement coloré. Dans ce cas, l'hémoglobinurie est un accident secondaire, dû à la maladie principale, la néphrite, et la destruction des hématies doit se faire dans le rein par un procédé encore mal connu, comme dit M. Hayem.

3° Mais quand une personne bien portante, ne présentant aucun symptôme d'aucune maladie, d'aucune lésion rénale, a, sous l'influence du froid, un accès d'hémoglobinurie paroxystique, faut-il forcément, inévitablement, pour expliquer ces phénomènes, invoquer une lésion rénale ? ou bien faut-il avoir recours à la troisième théorie, celle de l'hémoglobinhémie, c'est-à-dire à la destruction des hématies dans le torrent circulatoire, et à l'élimination ensuite de l'hémoglobine par les reins ? C'est ce que nous allons examiner.

La théorie de l'hémoglobinhémie a été soutenue par Kuessner en Allemagne, Murri en Italie, Mesnet, Lépine et notre Maître, du Cazal, en France.

Ces auteurs admettent donc que lors de l'accès, les hématies sont détruites brusquement, et l'hémoglobine, mise en liberté, se trouve dissoute dans le sang. Nous sommes de leur avis, car chez notre malade les choses ont dû se passer ainsi, comme nous le verrons.

Nous nous appuyons pour soutenir cette théorie sur l'absence totale de toute lésion rénale et de toute autre lésion appréciable chez ces malades, et puis sur ce fait

que nous avons constaté, chez notre malade, pendant l'accès, comme les auteurs précités, l'hémoglobine, à l'état de liberté, dissoute dans le sérum sanguin.

Les malades des auteurs précédents, notamment tous ceux qu'a observés M. du Cazal et le nôtre en particulier, n'avaient aucune autre affection en dehors de l'hémoglobinurie. Notre malade n'avait jamais eu aucune affection, pas de syphilis, pas de rhumatisme, ni aucun symptôme de néphrite ; il était donc bien portant et son rein n'a pu être pour rien dans la production de son hémoglobinurie.

Et si la destruction des globules rouges n'a pu se produire ni dans le rein, ni dans les voies urinaires, elle a dû forcément se produire dans le torrent circulatoire. Certainement, c'est dans la circulation que les hématies ont été détruites. Nous en avons la preuve par l'expérience que nous avons faite :

Pendant l'accès, pendant que notre malade rendait des urines, nous lui avons retiré du sang au moyen de ventouses scarifiées. Nous avons laissé déposer le caillot, et nous avons constaté un sérum rouge, couleur rouge grenadine ; cette couleur était due à l'hémoglobfine qu'il contenait et que nous avons reconnue à ses caractères microscopiques et spectroscopiques. Les ventouses appliquées au même malade, en dehors de l'accès, donnaient après le dépôt du caillot, un sérum normalement coloré.

Ce fait me semble bien prouver qu'il a eu d'abord hémoglobinhémie, et que l'hémoglobine a été ensuite éliminée par les reins, qui n'ont eu qu'un rôle passif,

un rôle de filtre, un rôle d'émonctoire. Ils peuvent certainement être congestionnés secondairement à cause du surcroît de travail que leur donne l'élimination de l'hémoglobine.

La constatation du sérum coloré, pendant l'accès, a été faite par plusieurs auteurs, notamment par Kuessner, Lépine, du Cazal.

Nous voyons que les hématies sont détruites dans le sang, mais à quel endroit de la circulation cette destruction se produit-elle ? Est-ce dans tous les vaisseaux, dans les gros troncs ou dans les capillaires, ou bien est-ce dans les organes, comme le foie, la rate, etc. ? Cette question est fort obscure et loin d'être élucidée ; aussi n'y a-t-il que des hypothèses.

Cependant, d'une façon générale, on a une tendance à croire que la destruction des globules se fait dans les capillaires périphériques, le plus directement exposées au froid. Ehrlich, le premier, et puis Lépine ont fait l'expérience suivante : ils ont fait une ligature élastique à un doigt, et ils l'ont plongé dans de l'eau glacée ; puis par une ponction capillaire, ils ont retiré quelques gouttes de sang, et ils ont constaté de l'hémoglobine en liberté : par conséquent les globules rouges avaient été détruits. Ils en ont conclu que, dans l'hémoglobinurie paroystique à frigore, sous l'influence du froid, les hématies sont détruites dans les capillaires périphériques. Nous n'avons pas fait cette expérience instructive sur notre malade.

Murri a démontré l'action destructive de l'acide carbonique sur les globules. Chez les hémoglobinuriques,

sous l'influence du froid, il y a ischémie cutanée, le sang est refoulé vers l'intérieur des organes ; il y a ralentissement de la circulation, et excès par conséquent d'acide carbonique dans le sang.

Aussi il peut bien se faire que certaines hématies, déjà fortement endommagées par le froid à la périphérie, soient complètement détruites par l'acide carbonique. Mais ce n'est qu'une hypothèse, que ces faits font émettre.

Aucun fait ne nous permet de dire que le foie, la rate ou quelque autre organe prennent quelque part à la destruction des globules rouges dans l'hémoglobinurie paroxystique à frigore.

En somme, le sérum du sang, couleur rouge cerise, retiré à notre malade pendant son accès, nous autorise à dire avec Kuessner, Lépine et du Cazal, que dans l'hémoglobinurie paroxystique à frigore, les hématies sont détruites dans le torrent circulatoire, qu'il y a, en un mot, hémoglobinhémie, avant d'y avoir hémoglobinurie. Mais nous sommes bien loin d'être fixés sur l'endroit précis où se produit ce phénomène.

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC

Il est facile de faire le diagnostic de l'hémoglobinurie. L'attention est d'abord attirée par la coloration anormale des urines. Les malades inquiets viennent vous consulter en vous portant leurs urines qui sont rouges. Vous apprenez d'eux qu'ils ont de temps en temps de pareilles mictions, et qu'ils ont alors en même temps du malaise général, des frissons, un accès de fièvre, et ces phénomènes se produisent chaque fois qu'ils sont exposés à un refroidissement.

La première chose à faire est d'analyser les urines et de chercher à voir au microscope des globules rouges. Si vous n'en trouvez pas après de minutieuses recherches, il y a beaucoup de chance pour que votre malade ait eu un accès d'hémoglobinurie. Vous recherchez alors les caractères de l'hémoglobine ; et si vous voyez au microscope de fines granulations jaunâtres, des cristaux d'hématine; si, au spectroscope vous apercevez les deux raies entre les lignes D et E, si par l'addition d'une goutte de sulfhydrate d'ammoniaque, vous ne voyez plus qu'une seule raie, située entre les deux précédentes, vous pouvez sans crainte affirmer que votre malade est atteint d'hémoglobinurie paroxystique à frigore.

Examinons les maladies avec lesquelles on pourrait confondre celle qui nous occupe. On ne peut la confondre qu'avec celles qui donnent à l'urine une coloration rouge.

D'abord l'hématurie : dans l'hématurie, l'urine est rouge, mais cette maladie survient rarement par accès

et sous l'influence d'un refroidissement. Elle ne s'accompagne pas de phénomènes réactionnels ; il n'y a pas, en un mot, d'accès. L'urine a bien les mêmes caractères spectroscopiques, mais le microscope fait voir un grand nombre de globules rouges, qui doivent être très nombreux pour pouvoir colorer les urines.

Les pigments biliaires, excrétés en abondance, donnent à l'urine une coloration jaune foncé et quelquefois rougeâtre. Dans ce cas, outre l'absence des phénomènes réactionnels de l'accès, le microscope fera reconnaître ces pigments biliaires à leurs caractères propres, et il fera aussi constater l'absence totale de globules rouges et de tout élément dérivant directement du sang.

Certaines substances végétales ont aussi la propriété de donner à l'urine une coloration plus ou moins rouge, comme la rhubarbe, l'acide chrysophanique, la garance, la purpurine, les figues de Barbarie. D'abord ces cas sont très rares, mais si on se trouve en présence d'un cas semblable, l'absence d'hémoglobine, de globules rouges fera éloigner le diagnostic d'hémoglobinurie, et vous invitera à chercher ailleurs la cause de la maladie. En interrogeant habilement le malade, il est rare qu'on n'arrive pas à découvrir la cause de cette coloration anormale des urines.

En résumé, le diagnostic de l'hémoglobinurie se fera surtout à l'aide de deux constatations : la présence dans l'urine de l'hémoglobine avec ses caractères microscopiques et spectroscopiques, jointe à l'absence totale de globules rouges, fera porter le diagnostic sûr et certain d'hémoglobinurie paroxystique à frigore.

CHAPITRE VII

PRONOSTIC

Le pronostic de l'hémoglobinurie paroxystique àf rigore est peu grave, chez l'adulte. Ordinairement les malades guérissent après avoir eu quelques accès seulement, et quelquefois sans aucun traitement. Les accès se produisent pendant un, deux ou trois hivers consécutifs, rarement pendant plus longtemps. M. du Cazal a vu presque ous ses malades guérir et souvent sans récidive. Notre malade a eu son premier accès pendant l'hiver 1889-1890; l'hiver suivant, il en a eu encore deux; et pendant l'hiver qui vient de s'écouler, il n'a présenté aucun accident semblable.

Le pronostic serait un peu plus grave chez les vieillards. Cela se comprend aisément : l'hémoglobinurie est une maladie épuisante, surtout si les accès se renouvellent souvent, à cause de la perte anémiante des éléments constituants du sang; le vieillard, de plus, se trouve à cette époque de la vie où les forces sont affaiblies par l'âge, et ces deux causes réunies peuvent mettre sa vie en danger.

Chez le nouveau-né ou les très jeunes enfants, le pronostic de l'hémoglobinurie est excessivement sombre. D'après les observations publiées et les statistiques, il serait presque toujours fatal. D'après la statistique de Kuessner, 18 enfants sur 23 atteints, auraient succombé à cette maladie. C'est, comme on le voit, une mortalité

effrayante. Mais il faut ajouter que c'est une maladie très rare chez les très jeunes sujets.

Le pronostic de l'hémoglobinurie, survenant comme accident secondaire, dans certaines maladies, varie suivant l'affection qui lui a donné naissance. Dans ce cas le pissement du sang n'a par lui-même aucune signification au point de vue du pronostic.

D'une façon générale, on peut dire que l'hémoglobinurie paroxystique à frigore est une maladie bénigne, qui guérit le plus souvent, quelquefois sans aucun traitement, en faisant toutefois une exception pour l'hémoglobinurie des vieillards et surtout des très jeunes enfants.

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT.

Dans le traitement de l'hémoglobinurie, il y a lieu de distinguer le traitement pendant l'accès et le traitement en dehors de l'accès.

1° Pendant l'accès, on se contentera de combattre les symptômes. On mettra le malade dans une salle ou un appartement bien chauffés ; ou bien, on le fera coucher dans son lit, en ayant soin de le recouvrir chaudement. On peut donner des boissons chaudes, légèremeut alcoolisées. Certains médecins ont employé des frictions sur tout le corps, et ils s'en sont bien trouvés. Si le malade a de la difficulté à respirer, de la dyspnée, quelques ventouses ou quelques sinapismes appliqués sur le thorax le soulageraient certainement.

2° En dehors des accès, le froid surtout, la grande cause qui occasionne les accès, sera évité. Les malades ne s'exposeront pas à de trop basses températures ; ils seront toujours chaudement vêtus, et ils éviteront de passer trop brusquement d'une température douce à une température plus froide.

Il faudra instituer un traitement général. Les toniques feront la base de ce traitement. Le quinquina, le fer, l'arsenic, seront donnés pendant assez longtemps.

Dans le cas où l'on soupçonnerait la syphilis comme pouvant jouer un certain rôle dans la production de la ma-

ladie, le traitement antisyphilitique, l'iodure et le mercure sera indiqué. On agira de même, si on soupçonne l'impaludisme, le rhumatisme : pour le traitement de ces maladies, la quinine et le quinquina, le salicylate de soude, seront prescrits.

Il faudra aussi instituer une médication reconstituante, pour réparer les pertes qu'a subies l'organisme, surtout dans les accès souvent répétés. Les toniques, joints à une bonne nourriture, à un travail modéré et à une hygiène appropriée, rendront la santé aux malades.

CONCLUSIONS

Nous croyons devoir tirer de notre travail les conclusions suivantes :

Il existe deux sortes d'hémoglobinuries :

1° L'hémoglobinurie qui survient comme épiphénomène, soit sous forme d'accès, soit d'une façon plus ou moins continue, au cours d'une maladie, comme la syphilis, le mal de Bright, l'impaludisme, ou l'intoxication par certains poisons, etc.

2° L'hémoglobinurie paroxystique à frigore, qui survient brusquement, chez des sujets indemnes de toute autre maladie, sous forme d'accès paroxystiques, sous l'influence d'une cause unique et toujours la même : le froid.

3° L'hémoglobinurie paroxystique à frigore est une maladie essentielle, une entité morbide, à type nettement défini, qui mérite une place à part dans le cadre nosologique.

4° C'est une maladie peu grave, et qui guérit presque toujours, bien souvent sans aucune espèce de traitement.

Vu : *le Doyen de la Faculté,*
P. BROUARDEL,

Vu : *le Président.*
LABOULBENE.

Vu et permis d'imprimer :
le vice-recteur de l'Académie de Paris.
GREARD

Listes des principales publications écrites sur ce sujet, et que j'ai consultées.

RAYER. — Traité des maladies des reins. Paris, volume III, p. 370.
DEFER. — Comptes rendus de la Société de biologie, 1849, année I, p. 143.
DRESSLER. — Wirchow's Archiv., 1854.
HARLEY. — Medico-chirurgical Transactions, 1865.
DICKINSON. — Med. chirg. Transactions, 1865.
HASSAL. — The Lancet, 1865.
GULL. — Guy's Hospital Reports, 1866.
PAVY. — The Lancet, 1866.
GREENHOW. — Trans. of. the clinical. Society of London, 1868.
BEALE. — Practitioner, 1868.
HABERSHON. — Lancet, 1870.
PAVY. — Trans. of clinical Society, 1871.
ROBERTS. — Treatise on urinary diseases, London, 1872.
SECCHI. — Berl. klin. Wochenschrift, 1872.
SOCOLOFF. — Berl. Klin. Wochenschrift, 1874.
WICKHAM LEGG. — Saint-Bartholomew's Hospital Reports, 1874.
LAYCOCK. — Dubl. Journ. of. med. science, 1874.
BEGBIE. — Edimburgh med. Journ, 1875.
VAN ROSSEM. — Thèse Amsterdam, 1877.
LICHTHEIM. — Ueber periodische Hœmogl, Leipzig, 1878. Sammlung klinische Vortrœge, 1878. Corresp. Blatt. fur schv. Aerzte, 1883.
KUESSNER. — Deutsche medic. Wochens, 1879.
ROSENBACH. — Berl. Klin. Wochenschrift, 1880.
CLÉMENT. — Lyon médical, 1880.
MURRI. — Gazette de Bologne, 1880.
SILVESTRINI. — Sulla emoglobino albuminuria, parossistica, Milano, 1883.

ZENI. — Sulla patogenesi de l'hemoglobinuria do freddo, Napoli, 1883.

BASTIANELLI. — Bulletin de la Société de médecine de Rome, 1889.

MACKENZIE. — The Lancet, 1885.

NEUMAN. — Société de médecine de Vienne.

COBLER et OBERMAYER. — Zeitung Klin. Med., 1888.

LEHZEN. — Zeitung Klin. Med., 1887.

RAMLOT. — Revue mensuelle de méd. et chir., 1888.

MESNET. — Archives générales de méd., 1881.

DREYFUS-BRISAC. — Gazette heb. de méd. et chir., 1881.

DU CAZAL. — Bull. de la Société médicale des hôpitaux, 1881 ; Union médicale 1882 ; Gazette hebdomadaire de méd., 1881.

HAYEM. — Société de méd. des hôp. de Paris, 1881 ; 22 février 1888 ; 8 mars 1889.

LÉPINE. — Revue mensuelle, 1880 ; Lyon médical, 9 sept. 1889 ; Bulletin médical, 15 janv. 1888 ; Société des hôpitaux, 24 février 1888.

ROBIN. — Société des hôpitaux de Paris, 1888 ; Journal de méd. de Paris, 1888.

SALLE. — Société méd. des hôp. de Paris, 13 avril 1888.

ARNOULD. — Ann. des mal. des organes génito urin., fév. 1891.

BABÈS. — Société médicale des hôpitaux, 1888.

MARTEL. — Société médicale des hôpitaux, 24 février 1888.

HÉNOCQUE. — Dictionnaire des sciences médicales, article *Hémoglobinurie.*

TORIO. — Thèse de Paris, 1881.

BREJON. — Thèse de Paris, 1883.

BARRION. — Thèse de Paris, 1885.

DELABROSSE. — Thèse de Paris, 1889.

TABLE DES MATIÈRES

Paris. — Typ. A. Davy, 52, rue Madame. — Téléphone.